

BEST AVAILABLE COPY

Int. Cl. 2:

C 07 D 303/02

A 61 K 31/335

A 61 K 31/16

51

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Deutschland

11

Offenlegungsschrift

29 38 571

20

22

24

43

Aktenzeichen: P 29 38 571.5

Anmeldetag: 24. 9. 79

Offenlegungstag: 17. 4. 80

30

Unionspriorität:

32 33 34

30. 9. 78 Japan P 121026-78

54

Bezeichnung:

Epoxy succinamidsäureverbindungen und diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel

71

Anmelder:

Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Tokio

72

Vertreter:

Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing. Dr.rer.nat.;
Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fuchsle, K., Dipl.-Ing.;
Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Pat.-Anwälte, 8000 München

73

Erfinder:

Goi, Masami, Saitama; Kameo, Kazuya, Chiba; Sawada, Jiro, Tokio;
Hanada, Kazunori; Tamai, Masaharu; Oguma, Kiyoshi;
Omura, Sadafumi; Saitama (Japan)

DE 29 38 571 A 1

DE 29 38 571 A 1

24.09.79

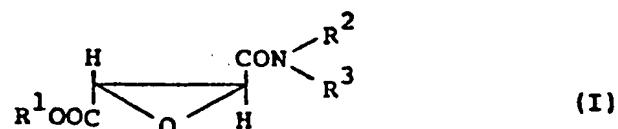
2938571

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Tokyo, Japan

"Epoxysuccinamidsäureverbindungen und diese Verbindungen
enthaltende Arzneimittel"

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Epoxysuccinamidsäureverbindungen der allgemeinen Formel I



in der R¹ ein Wasserstoff- oder Alkalimetallatom, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenmethyl mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, das durch Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet und R² und R³ gleich oder verschieden sind und

030016/0699

- 2 -
2938571

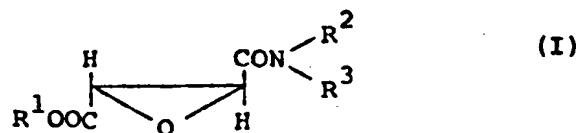
Wasserstoffatome, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Phenäethyl, Furfuryl, Thenyl, Pyridyl, Chinolinyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkanmethyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, N-Carbobenzoxyaminoalkyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe oder Phenyl, das mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Acetyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy und Carbäthoxy substituiert ist, darstellen oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Methyl, Carboxy, Carboalkalimetallocxy, Carbomethoxy, Carbobutoxy oder Carbobenzoxy substituiert sein kann.

2. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmakologisch verträglichen Träger.

030018/0698

24.09.79
- 3 - 2938571

Die Erfindung betrifft neue Epoxysuccinamidsäureverbindungen der allgemeinen Formel I



in der R¹ ein Wasserstoff- oder Alkalimetallatom, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenmethyl mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, das durch Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeutet und R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Phenäthyl, Furfuryl, Thenyl, Pyridyl, Chinolinyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkanmethyl mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, N-Carbobenzoxyaminoalkyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe oder Phenyl, das durch 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogen, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Acetyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy und Carbäthoxy substituiert ist, darstellen oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls durch Methyl, Carboxy, Carboalkalimetalloxy, Carbomethoxy, Carbobutoxy oder Carbobenzoxy substituiert ist.

030016/0690

24.09.79
2938571

Als ähnliche Verbindungen sind bereits E-64 (US-PS 3 911 111), seine Zwischenprodukte [Chemical Abstracts, Bd. 87, 202108y (1977), Bd. 87, 85238c (1977), Bd. 87, 202125b (1977), Bd. 87, 68128z (1977) und Bd. 87, 68129a (1977)] und Epoxybernsteinsäurederivate bekannt, an deren Carbonylgruppen Acyl- oder Aminosäuregruppen gebunden sind (DE-OS 2 809 036).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden sich von diesen bekannten Verbindungen durch ihre ausgezeichnete entzündungshemmende Wirkung. Ferner besitzen sie Thiolprotease-hemmende Wirkung, Muskeldystrophie-hemmende Wirkung und antihypertonische Wirkung, ohne die Gefäßpermeabilität zu erhöhen.

Falls nichts anderes angegeben ist, werden unter "Alkyl" sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylreste verstanden, während sich der Ausdruck "Halogen" auf Chlor, Brom, Jod und Fluor bezieht und das geometrische Isomere, das durch Besetzen der Substituenten an beiden Kohlenstoffatomen, die den Epoxyring bilden, auf die trans-Konfiguration der Gruppe hinweist.

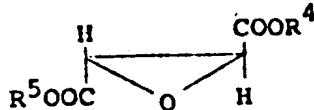
Der Substituent des Alkylrestes R¹ kann in beliebiger Stellung stehen. Auch können die Substituenten der Phenylgruppen R² oder R³ in beliebiger Stellung stehen und falls zwei oder drei Substituenten vorhanden sind, können diese gleich oder verschieden sein. Beispiele für 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe sind Pyrrolidino, Piperidino, Piperazino, Morpholino und Thiamorpholino. Der Substituent des 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus kann in beliebiger Stellung stehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man einen Epoxybernsteinsäuremonoester der allgemeinen Formel II

- 5 -

24-09-79

2938571



(II)

in der R^4 ein Wasserstoff- oder Alkalimetallatom bedeutet und R^5 Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkenmethyl mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, das durch Cycloalkyl mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, darstellt, mit einem Chlorierungsmittel, wie Oxalylichlorid oder Thionylchlorid, zu dem entsprechenden Säurechlorid umgesetzt. Das Säurechlorid wird mit einer Aminoverbindung der Formel III



in der R^2 und R^3 die vorstehende Bedeutung haben, tropfenweise unter Eiskühlung versetzt, wobei eine Verbindung (I) entsteht, bei der $R^1 = R^5$. Bei dieser Reaktion kann man zusammen mit der Aminoverbindung eine Base einsetzen, z.B. Triethylamin, Pyridin oder Methylmorpholin.

Nach einer anderen Verfahrensweise setzt man die Verbindung (II), bei der $R^4 = H$, mit der Aminoverbindung (III) in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid oder 1-Athyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, zu einer Verbindung (I) um, bei der $R^1 = R^5$. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion in Gegenwart einer N-Hydroxyverbindung, wie N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenzotriazol. Das erhaltene Epoxysuccinamat kann in einem geeigneten Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol oder Cyclohexanmethanol, gelöst und dann durch Umesterung in Gegenwart eines Katalysators, wie Schwefelsäure, einem Alkalimetallalkoholat oder Alkalihydroxid, in ein anderes Epoxysuccinamat überführt werden.

030016/0690

Die Verbindung (I), bei der $R^1 = R^5$, kann mit einem Alkali-hydroxid, wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, behandelt und dann gegebenenfalls mit einem organischen Lösungsmittel, z.B. Äthanol, Aceton oder Äther, versetzt werden, um das Alkalimetallsalz der Epoxysuccinamidsäure auszufällen, z.B. die Verbindung (I), bei der R^1 ein Alkalimetallkation ist.

Das erhaltene Salz kann mit einer anorganischen Säure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, oder einer organischen Säure, wie Ameisensäure oder Essigsäure, angesäuert und dann mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. Äthylacetat, Äther, Benzol oder Chloroform, extrahiert werden, wobei die Verbindung (I) erhalten wird, bei der $R^1 = H$.

Die Verbindungen (II) können nach dem in der DE-OS 2 809 036 beschriebenen Verfahren oder einem modifizierten Verfahren hergestellt werden. Die Verbindungen (III) stellen Handelsprodukte dar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gegenüber bekannten Epoxysuccinaten ausgezeichnete entzündungshemmende Wirkung, die anhand ihrer Fähigkeit zur Hemmung der Adjuvans-induzierten Polyarthritis gemessen wird. Sie besitzen starke und kontinuierliche Wirksamkeit in geringeren Mengen bei der oralen Verabreichung als bekannte Epoxybernsteinsäureverbindungen. Der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Entwicklung der Adjuvans-induzierten Polyarthritis bei der Ratte wurde folgendermaßen untersucht: Durch einfache intrakutane Injektion von 0,1 ml eines Adjuvantgemisches, das 0,6 % durch Erhitzen getötete Mycobakterien des menschlichen Stammes Aoyama B in flüssigem Paraffin suspendiert enthält, in den mittleren Teil des distalen Schwanzbereiches einer weiblichen Sprague Dawley-Ratte (Alter 8 Wochen) wird Arthritis erzeugt. Die in 0,5prozentiger Carboxymethylcelluloselösung suspendierten Verbindungen schützen das Tier gegen die Entwicklung von Läsionen der Adjuvans-induzierten Arthritis bei täglicher oraler Verabreitung.

2938571

chung, beginnend mit dem Tag der Adjuvansinjektion und über einen anschließenden Zeitraum von 24 Tagen. Die Aktivität wird gemessen als mittlere prozentuale Hemmung der Zunahme des Hinterpfotenvolumens einer Gruppe von 8 Ratten am 17. und 23. Tag, an denen die Pfoten entzündet waren und maximale Volumina erreichten. Die Ergebnisse sind in Tabelle I wiedergegeben. Die genannten Verbindungs-Nummern sind in den Beispielen definiert.

030016/0699

09.10.79

2938571

- 8 -

NACHGEREICHT

Tabelle I

Verbindung Nr.	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Hemmung (%)	
		17 Tage	23 Tage
1	30	70	62
5	30	65	48
25	30	76	58
31	30	45	38
40	30	40	35
45	30	65	49
48	30	45	40
66	30	75	62
76	30	48	42
98	30	55	41

- 9 -

030016/0699

- 9 -
2938571

Die erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen auch wirksam und spezifisch Thiolproteasen, wie Papain, Bromelina und einige Arten von Kathepsin, bei denen einige Sulfhydrylgruppen für die Aktivität erforderlich sind. Andererseits zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen keine Hemmwirkung bei der Proteolyse von Casein durch Trypsin, Chymotrypsin, Pepsin, saure Protease von *Peacilomyces carioti* und Nagarse (Warenzeichen der Nagase Industry), der Esterolyse von Benzoylarginin-äthylester durch Kallikrein und der Fibrinolyse von menschlichem Plasmin.

Die Papain-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird folgendermaßen untersucht:

0,5 ml einer Lösung von Papain (80 µm/ml; zweimal kristallisiert; Sigma Chem. Co.,) wird mit 0,25 ml 40 mM Cystein, das in einer 20 mM Dinatriumäthylendiamintetraessigsäurelösung gelöst ist, welche mit Natriumhydroxid auf einen pH von 6,8 eingestellt ist, und 0,25 ml 33 mM Phosphatpuffer (pH 6,8) mit bzw. ohne Inhibitor versetzt. Nach 15minütigem Inkubieren bei 40°C gibt man das erhaltene Gemisch zu 5 ml einer 1prozentigen Milchcaseinlösung in dem vorstehend genannten Puffer und inkubiert weitere 10 Minuten bei 40°C. Hierauf vermischt man das Gemisch mit 5 ml 0,44 M Trichloressigsäurelösung und filtriert dann durch ein Filterpapier Toyo Nr. 4.

Die Extinktion des Filtrats wird bei 280 nm abgelesen. Die prozentuale Hemmung errechnet sich nach der Formel:

$100 \times (B - A)/B$, wobei B die Extinktion ohne Inhibitor und A die Extinktion mit Inhibitor bedeutet. Die für eine 50prozentige Hemmung erforderliche Inhibitormenge wird als ID₅₀ bezeichnet und ist in Tabelle II wiedergegeben. Die Verbindungsnummern in Tabelle II sind in den Beispielen definiert.

030016/069

Tabelle II

Verbindung Nr.	ID ₅₀ (J)	Verbindung Nr.	ID ₅₀ (J)
1	24,04	34	32,35
2	40,30	35	16,52
3	34,72	36	4,04
4	138,88	37	5,81
5	22,32	38	4,26
6	25,51	39	3,08
7	105,93	40	13,20
8	208,33	41	15,23
9	120,19	42	14,15
10	32,05	43	3,01
11	25,05	44	3,14
12	20,16	45	5,89
13	13,30	46	2,98
14	67,57	47	3,64
15	26,04	48	3,83
16	22,73	49	3,94
17	28,41	50	16,95
18	22,36	51	18,66
19	20,83	52	5,32
20	20,49	53	1,63
21	93,28	54	10,07
22	95,01	55	3,14
23	868,05	56	148,80
24	3,47	57	46,30
25	3,68	58	231,50
26	2,08	59	154,50
27	3,05	60	32,35
28	6,41	61	19,65
29	2,91	62	6,16
30	3,68	63	4,23
31	53,19	64	8,32
32	71,40	65	13,65
33	95,10	66	11,05

030016/0689

- 11:57 -
2938571Tabelle II - Fortsetzung

Verbindung Nr.	ID ₅₀ (J)	Verbindung Nr.	ID ₅₀ (J)
67	5,14	88	118,41
68	24,04	89	14,81
69	12,05	90	50,25
70	90,25	91	9,68
71	4,13	92	120,10
72	146,51	93	21,55
73	128,50	94	1,51
74	39,62	95	0,330
75	130,10	96	0,158
76	79,53	97	0,266
77	145,21	98	0,205
78	34,23	99	0,104
79	36,25	100	0,231
80	120,53	101	4,05
81	36,76	102	1,34
82	277,80	103	13,42
83	130,20	104	0,315
84	12,65	105	0,278
85	39,50	106	0,301
86	105,50	107	0,214
87	98,10	108	0,234

Die Arzneimittel der Erfindung umfassen Präparate für die orale, parenterale und rektale Applikation, z.B. Tabletten, Pulver, Pastillen, Dragees, Kapseln, Lösungen, Suspensionen, sterile Injektionspräparate, Suppositorien und Zäpfchen. Der verwendete Träger kann z.B. fest oder flüssig sein. Beispiele für feste Träger sind Lactose, Terra alba, Sucrose, Talkum, Gelatine, Agar, Pectin, Akazengummi, Magnesiumstearat und Stearininsäure. Beispiele für flüssige Träger sind Sirup, Erdnußöl, Olivenöl und Wasser. Der Träger oder das Verdünnungs-

030016/0689

mittel können auch beliebige Verzögerungsmittel, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat allein oder in Kombination mit einem Wachs, enthalten.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen werden als Antiphlogistika in Dosierungen von 5 bis 400 mg/kg, vorzugsweise 10 bis 50 mg/kg, in oralen oder Injektionspräparaten angewandt, um Säugetiere gegen die Entwicklung von Arthritis zu schützen.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen besitzen außerordentlich niedrige Toxizität. So wird bei der Maus bei Dosierungen von weniger als 2 g/kg Körpergewicht praktisch keine orale akute Toxizität beobachtet. Außerdem sind bei oraler Verabreichung von 1 g/kg/Tag über 30 Tage an Versuchstiere keine Nebenwirkungen zu beobachten.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

Eine Suspension von 1,7 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat in 30 ml Äthyläther wird tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung mit 1,2 g Oxalylchlorid in Äthyläther versetzt, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man 1,6 g Anilin in Äthyläther unter Rühren und Eiskühlung zu und röhrt das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographieren an Silikagel mit Benzol als Eluiermittel gereinigt und dann aus n-Hexan/Aceton umkristallisiert, wobei 1,0 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 1) erhalten wird, F. 83 bis 84°C.

B e i s p i e l 2

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,63 g m-Trifluor-

2938571

methylanilin zu 0,64 g N-3'-Trifluormethylphenyl-2,3-epoxy-succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 2) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 71 bis 74°C.

B e i s p i e l 3

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,29 g m-Acetylanilin zu 0,72 g N-3'-Acetylphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 3) umgesetzt, farbloses Pulver, F. 105 bis 108°C.

B e i s p i e l 4

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,04 g o-Hydroxyanilin zu 0,53 g N-2'-Hydroxyphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 4) umgesetzt, farblose Flocken, F. 157 bis 159°C.

B e i s p i e l 5

Gemäß Beispiel 1 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,7 g Oxalylchlorid und 1,39 g p-Nitroanilin zu 0,7 g N-4'-Nitrophenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 5) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 172 bis 172,5°C.

B e i s p i e l 6

Gemäß Beispiel 1 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,7 g Oxalylchlorid und 1,72 g p-Bromanilin zu 0,4 g N-4'-Bromphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 6) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 139 bis 140°C.

B e i s p i e l 7

Gemäß Beispiel 1 werden 1,58 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,1 g Oxalylchlorid und 2,67 g o-Aminobenzoesäureäthylester zu 1,0 g N-2'-Carboäthoxyphenyl-2,3-epoxy-

030016 / 0688

00-0979
succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 7) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 83 bis 84°C.

B e i s p i e l 8

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,63 g 2,6-Dichloranilin zu 1,1 g N-2',6'-Dichlorphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 8) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 154,5 bis 156°C.

B e i s p i e l 9

Gemäß Beispiel 1 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,7 g Oxalylchlorid und 3,6 g 2,4,6-Tribromanilin zu 0,4 g N-2',4',6'-Tribromphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 9) umgesetzt, farblose Platten, F. 167 bis 168°C.

B e i s p i e l 10

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nach einander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,12 g m-Fluoranilin zu 0,52 g N-3'-Fluorphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 10) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 55,5 bis 60°C.

B e i s p i e l 11

Gemäß Beispiel 1 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,7 g Oxalylchlorid und 1,1 g α-Aminopyridin zu 0,2 g N-2'-Pyridinyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 11) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 90 bis 91°C.

B e i s p i e l 12

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,46 g 8-Amino-chinolin zu 0,71 g N-8'-Chinolinyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 12) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 107 bis 108,5°C.

2938571

B e i s p i e l 13

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,02 g Benzylamin zu 0,54 g N-Benzyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 13) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 90 bis 91°C.

B e i s p i e l 14

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 0,98 g Furfurylamin zu 0,57 g N-Furfuryl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 14) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 72 bis 73°C.

B e i s p i e l 15

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,3 g Phenäthylamin zu 0,72 g N-Phenäthyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 15) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 80 bis 82°C.

B e i s p i e l 16

Gemäß Beispiel 1 werden 1,98 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,5 g Oxalylchlorid und 1,2 g n-Propylamin zu 1,5 g N-Propyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 16) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 58°C.

B e i s p i e l 17

Gemäß Beispiel 1 werden 1,5 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,04 g Oxalylchlorid und 2,3 g Isoamylamin zu 0,9 g N-Isoamyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 17) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 59 bis 61°C.

B e i s p i e l 18

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 0,86 g Cyclopentylamin zu 0,71 g N-Cyclopentyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester

030016 / 0699

(Verbindung Nr. 18) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 94 bis 97°C.

B e i s p i e l 19

Gemäß Beispiel 1 werden 5 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 3,72 g Oxalylchlorid und 5 g Cyclohexylamin zu 3,5 g N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 19) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 98 bis 100°C.

B e i s p i e l 20

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,07 g Cyclohexanmethylamin zu 0,5 g N-Cyclohexanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 20) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 90 bis 91°C.

B e i s p i e l 21

Gemäß Beispiel 1 werden 1,65 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,15 g Oxalylchlorid und 1,44 g Morpholin zu 0,4 g N-Oxydiäthylen-2,3-succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 21) umgesetzt, farblose Platten, F. 102°C.

B e i s p i e l 22

Gemäß Beispiel 1 werden 1,98 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,26 g Oxalylchlorid und 2,06 g Thiamorpholin zu 0,51 g N-Thiadiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 22) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 125 bis 127°C.

B e i s p i e l 23

Gemäß Beispiel 1 werden 1,49 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 1,04 g Oxalylchlorid und 1,8 g N-Methylpipеразин zu 1,25 g N,N'-Methylaminodiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 23) umgesetzt, farblose Platten, F. 82 bis 83°C.

B e i s p i e l 24

Gemäß Beispiel 1 wird 0,73 g Kaliummonocyclopentylepoxy-succinat nacheinander mit 0,6 g Oxalylchlorid und 1,34 g p-Jodanilin zu 0,42 g N-4'-Jodphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclopentylester (Verbindung Nr. 24) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 108 bis 111°C.

B e i s p i e l 25

Gemäß Beispiel 1 werden 5,0 g Kaliummonocyclopentylepoxy-succinat nacheinander mit 2,55 g Oxalylchlorid und 3,96 g Cyclohexylamin zu 2,5 g N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclopentylester (Verbindung Nr. 25) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 93 bis 97°C.

B e i s p i e l 26

Gemäß Beispiel 1 werden 2,66 g Kaliummono-2-cyclopentyläthylepoxy succinat nacheinander mit 1,26 g Oxalylchlorid und 1,86 g Anilin zu 1,74 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-2'-cyclopentyläthylester (Verbindung Nr. 26) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 97 bis 101°C.

B e i s p i e l 27

Gemäß Beispiel 1 werden 2,94 g Kaliummono-3-cyclohexylpropylepoxy succinat nacheinander mit 1,26 g Oxalylchlorid und 1,86 g Anilin zu 1,41 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-3'-cyclohexylpropylester (Verbindung Nr. 27) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 103 bis 105°C.

B e i s p i e l 28

Gemäß Beispiel 1 werden 3,64 Kaliummonophenylepoxy succinat nacheinander mit 2,10 g Oxalylchlorid und 1,4 g Anilin zu 0,82 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurephenylester (Verbindung Nr. 28) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 121°C.

24-09-79
2938571

- 18 -

B e i s p i e l 29

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonobenzylepoxy succinat nacheinander mit 0,49 g Oxalylchlorid und 0,95 g o-Methoxyanilin zu 0,32 g N-2'-Methoxyphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurebenzylester (Verbindung Nr. 29) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 76 bis 78°C.

B e i s p i e l 30

Gemäß Beispiel 1 werden 2,1 g Kaliummonoallylepoxy succinat nacheinander mit 1,26 g Oxalylchlorid und 1,86 g Anilin zu 1,24 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureallylester (Verbindung Nr. 30) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 32°C.

B e i s p i e l 31

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,15 g N-Methylcyclohexylamin zu 0,64 g N-Methyl-N-cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 31) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 52 bis 55°C.

B e i s p i e l 32

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,3 g N-Methylcyclohexanmethylamin zu 0,81 g N-Methyl-N-cyclohexanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 32) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 60 bis 61°C.

B e i s p i e l 33

Gemäß Beispiel 1 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,1 g 2-Methylmorpholin zu 0,74 g N-1'-Methyloxydiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 33) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 105 bis 107°C.

Nach dem Verfahren von Beispiel 1 werden unter Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen die folgenden Epoxy succinamidsäureverbindungen hergestellt:

030016/069

N-Isopropyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester
(Verbindung Nr. 34)
N-2'-Methylphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester
(Verbindung Nr. 35)
N-4'-Jodphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurepropylester
(Verbindung Nr. 36)
N-2'-Methoxyphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisopropylester
(Verbindung Nr. 37)
N-Cyclopentanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureallylester
(Verbindung Nr. 38)
N-Furfuryl-2,3-epoxysuccinamidsäureisobutylester
(Verbindung Nr. 39)
N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisobutylester
(Verbindung Nr. 40)
N-Aethyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-2'-butinylester
(Verbindung Nr. 41)
N-Thenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-2'-butinylester
(Verbindung Nr. 42)
N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisoamylester
(Verbindung Nr. 43)
N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclohexylester
(Verbindung Nr. 44)
N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclohexylester
(Verbindung Nr. 45)
N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-2'-cyclopentenylester
(Verbindung Nr. 46)
N-Cyclopentyl-2,3-epoxysuccinamidsäurephenylester
(Verbindung Nr. 47)
N-Benzyl-2,3-epoxysuccinamidsäurephenylester
(Verbindung Nr. 48)
N-3'-Fluorphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurebenzylester
(Verbindung Nr. 49).

B e i s p i e l 34

zu einer Suspension von 1,0 g Kaliummonomethylepoxy succinat
in 30 ml Äthyläther wird unter Rühren und Eiskühlung 0,75 g
Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch

1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man unter Rühren und Eiskühlung 1,02 g Anilin in Äthyläther zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographieren an Silikagel mit Benzol als Eluiermittel gereinigt, wobei 0,84 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester (Verbindung Nr. 50) als farbloses Öl erhalten wird.

MS m/e: 221 (M^+)
IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3300, 1755, 1685
NMR (CDCl_3) δ = 3,57, 3,73 (2H, d,d, $J=2\text{Hz}$),
3,76 (3H, s), 7,00 - 7,60 (5H, m),
7,65 (1H, b.s., verschwindet bei der Behandlung mit D_2O).

B e i s p i e l 35

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,02 g m-Toluidin zu 0,75 g N-3'-Methylphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 51) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 249 (M^+)
IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3280, 1750, 1680
NMR (CDCl_3) δ = 1,28 (3H, t, $J=9\text{Hz}$),
2,30 (3H, s), 3,55, 3,74 (2H, d,d, $J=2\text{Hz}$),
4,24 (2H, q, $J=9\text{Hz}$), 6,76 - 7,44 (4H, m),
7,75 (1H, b.s., verschwindet bei der Behandlung mit D_2O).

B e i s p i e l 36

Gemäß Beispiel 34 werden 1,06 g Kaliummono-n-butylepoxysuccinat nacheinander mit 0,63 g Oxalylchlorid und 1,03 g Anilin zu 0,61 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurebutylester (Verbindung Nr. 52) umgesetzt, farbloses Öl.

030016/0690

2938571

MS m/e: 263 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3320, 1745, 1680

NMR (CDCl_3) δ = 0,9 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$),

1,52 (4H, m), 3,56, 3,73 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$),

4,15 (2H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 7,26 (5H, m), 7,76

(1H, b.s., verschwindet bei der Behandlung

mit D_2O).

B e i s p i e l 37

Gemäß Beispiel 34 wird 0,843 g Kaliummono-3'-cyclohexen-methylepoxy succinat nacheinander mit 0,45 g Oxalylchlorid und 0,6 g Anilin zu 0,53 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-3'-cyclohexenmethylester (Verbindung Nr. 53) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 301 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3320, 1750, 1690

NMR (CDCl_3) δ = 1,60 - 2,40 (7H, b.s.), 3,61, 3,79

(2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 3,64 (2H, s), 5,60 (2H, s),

7,00 - 7,60 (5H, m), 7,70 (1H, b.s., verschwindet bei der Behandlung mit D_2O).

B e i s p i e l 38

Gemäß Beispiel 34 werden 1,84 g Kaliummonomethylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 0,9 g Monoäthylamin zu 0,72 g N-Äthyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester (Verbindung Nr. 54) umgesetzt, farbloses Öl.

MS M/e: 173 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3320, 1750, 1680

NMR (CDCl_3) δ = 1,10 (3H, t, $J=6,0 \text{ Hz}$),

3,02 (2H, q, $J=6,0 \text{ Hz}$), 3,60, 3,78 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 3,88 (3H, s).

B e i s p i e l 39

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,5 ml einer 28prozentigen wässrigen Ammoniaklösung zu 0,27 g 2,3-Epoxy succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 55) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 159 (M^+)
Substanz ν_{max} cm^{-1} : 3310, 3225, 1750, 1680
IR ν_{max} cm^{-1} : 3310, 3225, 1750, 1680
NMR (CDCl_3) δ = 1,28 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 3,54, 3,73 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 4,25 (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$), 7,73 (2H, b.s., verschwindet bei der Behandlung mit D_2O).

B e i s p i e l 40

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,3 g Diisobutylamin zu 0,81 g N,N-Diisobutyl-2,3-epoxy succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 56) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 271 (M^+)
Substanz ν_{max} cm^{-1} : 1755, 1655
IR ν_{max} cm^{-1} : 1755, 1655
NMR (CDCl_3) δ = 0,7 - 1,1 (14H, m), 1,28 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 2,84 - 3,50 (4H, m), 3,63, 3,77 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 4,22 (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$).

B e i s p i e l 41

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 0,74 g Diäthylamin zu 0,68 g N,N-Diäthyl-2,3-epoxy succinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 57) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 215 (M^+)
Substanz ν_{max} cm^{-1} : 1755, 1655
IR ν_{max} cm^{-1} : 1755, 1655
NMR (CDCl_3) δ = 1,12, 1,24 (6H, t,t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,29 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 3,38, 3,44 (4H, q,q,

$J=9,0 \text{ Hz}$), 3,65, 3,76 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$),
4,22 (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$).

B e i s p i e l 42

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,3 g N-Methylbenzylamin zu 0,61 g N-Methyl-N-benzyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 58) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 263 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1750, 1655

NMR (CDCl_3) δ = 1,29 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 2,90 (2H, s),
3,00 (3H, s), 3,68, 3,84 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$),
4,20 (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$), 7,18 (5H, s).

B e i s p i e l 43

Gemäß Beispiel 34 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und 1,4 g N-Propylanilin zu 0,78 g N-Propyl-N-phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 59) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 277 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1755, 1675

NMR (CDCl_3) δ = 0,88 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,18 (3H, t,
 $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,55 (2H, m), 3,27, 3,68 (2H, d,d,
 $J=2,0 \text{ Hz}$), 3,69 (2H, t, $J=7,0 \text{ Hz}$), 4,11
(2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$), 7,33 (5H, b.s.).

Nach dem Verfahren von Beispiel 34 werden unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen die folgenden Epoxysuccinamidsäureverbindungen hergestellt:

N-Isopropyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester
(Verbindung Nr. 60)

N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester
(Verbindung Nr. 61)
N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurepropylester
(Verbindung Nr. 62)
N-Cyclopentyl-2,3-epoxysuccinamidsäurepropylester
(Verbindung Nr. 63)
N-Isopropyl-2,3-epoxysuccinamidsäurepropylester
(Verbindung Nr. 64)
N-Aethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisopropylester
(Verbindung Nr. 65)
N-Aethyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclohexylester
(Verbindung Nr. 66)
N-Isopropyl-2,3-epoxysuccinamidsäurebenzylester
(Verbindung Nr. 67).

B e i s p i e l 44

Zu einer Suspension von 0,77 g Kaliummonoäthylepoxy succinat in 30 ml Äthyläther wird unter Rühren und Eiskühlung 0,75 g Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1,1 g N-Carbobenzoxy-1,4-diaminobutan und 0,48 g Triäthylamin in Äthyläther zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Benzol als Entwickler gereinigt. Beim Umkristallisieren der rohen Kristalle aus Aceton/n-Hexan erhält man 0,97 g N-Carbobenzoxyaminobutyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 68), farblose Platten, F. 94 bis 95°C.

B e i s p i e l 45

Gemäß Beispiel 44 wird 0,77 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus

1,2 g N-Carbobenzoxy-1,5-diaminopentan und 0,48 g Triäthylamin zu 1,06 g N-Carbobenzoxyaminopentyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 69) umgesetzt, farbloses Granulat, F. 53 bis 54°C.

Nach dem Verfahren von Beispiel 44 werden die folgenden Epoxysuccinamidsäureverbindungen hergestellt:

N-Oxydiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester
(Verbindung Nr. 70)

N-Phenäthyl-2,3-epoxysuccinamidsäureallylester
(Verbindung Nr. 71)

N,N'-Methylaminodiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclopantanmethylester
(Verbindung Nr. 72).

B e i s p i e l 46

Zu einer Suspension von 1,98 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat in 30 ml Äthyläther werden unter Rühren und Eiskühlung 1,5 g Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,72 g Pyrrolidin und 1,1 g Triäthylamin in Äthyläther zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Benzol als Entwickler gereinigt, wobei 1,3 g N-Tetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 73) als farbloses Öl erhalten werden.

MS m/e: 213 (M^+)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Substanz}}$ cm^{-1} : 1750, 1650

NMR (CDCl_3) δ = 1,27 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,65 (4H, b.s.),
3,49 (4H, b.s.), 3,68, 3,84 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$),
4,25 (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$).

B e i s p i e l 47

Gemäß Beispiel 46 wird 0,61 g Kaliummonopropargylepoxy-succinat nacheinander mit 0,37 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 0,25 g Piperidin und 0,3 g Triäthylamin zu 0,34 g N-Pentamethylen-2,3-epoxysuccinamidsäurepropargylester (Verbindung Nr. 74) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 237 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3250, 2140, 1750, 1650

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,65 (6H, b.s.), 2,51 (1H, t, $J=2,5\text{ Hz}$),
3,50 (4H, b.s.), 3,68, 3,84 (2H, d,d,
 $J=2,0\text{ Hz}$), 4,71 (2H, d, $J=2,5\text{ Hz}$).

B e i s p i e l 48

Gemäß Beispiel 46 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 0,5 g 2-Methylpyrrolidin und 0,6 g Triäthylamin zu 0,51 g N-1'-Methyltetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 75) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 227 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1750, 1650

NMR ($CDCl_3$) δ = 1,21 (3H, d, $J=9,0\text{ Hz}$), 1,29 (3H, t,
 $J=9,0\text{ Hz}$), 1,63 (4H, b.s.), 3,50 (3H, b.s.),
3,66, 3,85 (2H, d,d, $J=2,0\text{ Hz}$), 4,23 (2H, q,
 $= 9,0\text{ Hz}$).

B e i s p i e l 49

Gemäß Beispiel 46 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 0,44 g 4-Methylpiperidin und 0,55 g Triäthylamin zu 0,68 g N-3'-Methylpentamethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 76) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 251 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1750, 1650

030016/0699

NMR (CDCl_3) δ = 1,23 (3H, d, $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,28 (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), 1,65 (5H, b.s.), 3,52 (4H, b.s.), 3,65, 3,82 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 4,23 (2H, q, $J= 9,0 \text{ Hz}$).

Nach dem Verfahren von Beispiel 46 werden unter Verwendung entsprechender Ausgangsverbindungen die folgenden Epoxy-succinamidsäureverbindungen hergestellt:

N-Pentamethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester
(Verbindung Nr. 77)

N-Pentamethylen-2,3-epoxysuccinamidsäurebenzylester
(Verbindung Nr. 78)

N-Tetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäure-3'-cyclopentan-propylester
(Verbindung Nr. 79)

N-1'-Methylthiadiäthylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester
(Verbindung Nr. 80).

B e i s p i e l 50

Zu einer Suspension von 1,98 g Kaliummonoäthylepoxy succinat in 30 ml Äthyläther werden unter Rühren und Eiskühlung 1,5 g Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf gibt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 1,4 g Anthranilsäure und 7 g Triäthylamin in Benzol zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Salzsäure auf pH 2 angesäuert und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit n-Hexan/Aceton als Entwickler gereinigt. Durch Umkristallisieren der rohen Kristalle aus n-Hexan/Aceton erhält man 0,87 g N-2'-Carboxyphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 81), farblose Nadeln, F. 165°C.

B e i s p i e l 51

Gemäß Beispiel 50 werden 1,98 g Kaliummonoäthylepoxy-succinat nacheinander mit 1,5 g Oxalylchlorid und 1,9 g 4-Chloranthranilsäure und 7 g Triäthylamin zu 0,51 g N-2'-Carboxy-5'-chlorphenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 82) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 179°C.

B e i s p i e l 52

Zu einer Suspension von 1,0 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat in 30 ml Äthyläther wird unter Rühren und Eiskühlung 0,75 g Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,55 g Cyclopropan-methylaminhydrochlorid und 1,0 g Pyridin in Äthyläther zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Benzol als Entwickler gereinigt. Durch Umkristallisieren der erhaltenen rohen Kristalle aus n-Hexan/Aceton erhält man 0,42 g N-Cyclopropanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 83), farblose Nadeln, F. 50 bis 53°C.

B e i s p i e l 53

Zu einer Suspension von 1,23 g Kaliummonophenylepoxy-succinat in 30 ml Äthyläther wird unter Rühren und Eiskühlung 0,7 g Oxalylchlorid in Äthyläther getropft, worauf man das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur röhrt. Hierauf tropft man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,5 g Methylaminhydrochlorid und 1,5 g Triäthylamin in Äthyläther zu und röhrt das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Beim Reinigen des Rückstands durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Benzol als Entwickler erhält man 0,48 g N-Methyl-2,3-epoxysuccinamidsäurephenylester (Verbindung Nr. 84) als farbloses Öl.

MS m/e: 221 (M^+)
IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 3320, 1750, 1660
NMR ($CDCl_3$) δ = 2,94 (3H, s), 3,59, 3,75 (2H, d,d,
 $J=2,0\text{ Hz}$), 7,10 - 7,60 (5H, m), 7,65 (1H, b.s.,
verschwindet bei der Behandlung mit D_2O).

B e i s p i e l 54

Gemäß Beispiel 53 wird 1,0 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 1,23 g Dimethylaminhydrochlorid und 2,04 g Triäthylamin zu 0,37 g N,N-Dimethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 85) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 187 (M^+)
IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1740, 1665
NMR ($CDCl_3$) δ = 1,35 (3H, t, $J=9,0\text{ Hz}$), 2,95, 2,99
(6H, s,s), 3,65, 3,83 (2H, d,d, $J=2,0\text{ Hz}$)
4,30 (2H, q, $J=9,0\text{ Hz}$).

B e i s p i e l 55

Gemäß Beispiel 53 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxy succinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 1,85 g L-Prolinbenzylesterhydrochlorid und 1,5 g Triäthylamin zu 1,35 g N-1'-Carbobenzoxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 86) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 347 (M^+)
IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1750, 1670

NMR (CDCl_3) $\delta = 1,30$ (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), $1,50 - 2,60$ (4H, m), $3,40 - 4,00$ (4H, m), $4,22$ (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$), $4,63$ (1H, m), $5,11$ (2H, s), $7,26$ (5H, s).

B e i s p i e l 56

Gemäß Beispiel 53 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 0,91 g L-Prolinmethylesterhydrochlorid und 1,5 g Triäthylamin zu 0,83 g N-1'-Carbomethoxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäuremethylester (Verbindung Nr. 87) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 271 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1750, 1650

NMR (CDCl_3) $\delta = 1,32$ (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), $1,50 - 2,63$ (4H, m), $3,30 - 4,10$ (4H, m), $3,87$ (3H, s), $4,25$ (2H, q, $J=9,0 \text{ Hz}$), $4,63$ (1H, m).

B e i s p i e l 57

Gemäß Beispiel 53 wird 0,99 g Kaliummonoäthylepoxysuccinat nacheinander mit 0,75 g Oxalylchlorid und einem Gemisch aus 1,14 g L-Prolinbutylesterhydrochlorid und 1,5 g Triäthylamin zu 1,02 g N-1'-Carbobutoxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 88) umgesetzt, farbloses Öl.

MS m/e: 313 (M^+)

IR ν_{max} Substanz cm^{-1} : 1755, 1650

NMR (CDCl_3) $\delta = 0,93$ (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), $1,35$ (3H, t, $J=9,0 \text{ Hz}$), $1,49 - 2,65$ (8H, m), $3,32 - 4,20$ (8H, m), $4,60$ (1H, m)

Nach dem Verfahren von Beispiel 53 werden die folgenden Epoxysuccinamidsäureverbindungen erhalten:

N-Methyl-2,3-Epoxy succinamidsäureisoamylester
(Verbindung Nr. 89)

N,N-Dimethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisoamylester

(Verbindung Nr 90)

N-Methyl-2,3-epoxysuccinamidsäurebenzylester

(Verbindung Nr. 91)

N-1'-Carbobenzoxypentamethylen-2,3-epoxysuccinamidsäure-
äthylester

(Verbindung Nr. 92)

B e i s p i e l 58

Eine Lösung von 0,5 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure-äthylester (Verbindung Nr. 1) und 1,0 g Isopropanol in 30 ml Benzol wird mit einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure versetzt, worauf man das Gemisch 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Silikagel mit Benzol als Entwickler gereinigt. Durch Umkristallisieren der rohen Kristalle aus n-Hexan/Aceton erhält man 0,41 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureisopropylester (Verbindung Nr. 93), farblose Nadeln, F. 113 bis 114,5°C.

B e i s p i e l 59

Gemäß Beispiel 58 wird 0,34 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurephenylester (Verbindung Nr. 28) und 0,35 g Cyclohexanmethanol zu 0,32 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäurecyclohexanmethylester (Verbindung Nr. 94) umgesetzt, farblose Nadeln, F. 98 bis 100°C.

B e i s p i e l 60

0,9 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 1) wird in 30 ml Äthanol gelöst und unter Eiskühlung mit 5 ml einer Äthanollösung von 0,27 g KOH versetzt, worauf man 1 Stunde röhrt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei 0,7 g Kalium-N-phenyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 95) erhalten werden, farbloses Pulver, F. >300°C (Zers.).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 1680, 1610
NMR (D_2O) δ = 3,53, 3,64 (2H, d,d, J = 2,0 Hz),
7,38 (5H, b.s.).

B e i s p i e l 61

Gemäß Beispiel 60 werden 0,45 g N-Benzyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 13) und 0,1 g KOH zu 0,22 g Kalium-N-benzyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 96) umgesetzt, farbloses Pulver, F. > 300°C (Zers.).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300, 1650, 1610
NMR (D_2O) δ = 3,36, 3,47 (2H, d,d, J = 2,0 Hz),
4,30 (2H, s), 7,20 (5H, s).

B e i s p i e l 62

Gemäß Beispiel 60 werden 0,5 g N-Isoamyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 17) und 0,122 g KOH zu 0,25 g Kalium-N-isooamyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 97) umgesetzt, farbloses Pulver, F. > 300°C (Zers.).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300, 1650, 1610
NMR (D_2O) δ = 0,85 (6H, d, J=5,0 Hz), 0,90 – 1,85 (3H, m), 3,20 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,36, 3,47 (2H, d,d, J=2,0 Hz).

B e i s p i e l 63

Gemäß Beispiel 60 werden 0,38 g N-Cyclohexanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 20) und 0,084 g KOH zu 0,235 g Kalium-N-cyclohexanmethyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 98) umgesetzt, farbloses Pulver, F. > 300°C (Zers.).

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3300, 1640, 1610
NMR (D_2O) δ = 0,90 - 1,90 (11H, b.s.), 3,02 (2H, d,
 $J=5,0 \text{ Hz}$), 3,34, 3,45 (2H, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$).

B e i s p i e l 64

Gemäß Beispiel 60 werden 0,347 g N-1'-Carbobutoxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 88) und 0,15 g KOH zu 0,168 g Kalium-N-1'-carbokaliumoxoxygenetra-methylen-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 99) umgesetzt, farbloses Pulver, F. $> 300^\circ\text{C}$ (Zers.).

IR ν_{max} Nujol cm^{-1} : 1670, 1603
NMR (D_2O) δ = 1,60 - 2,50 (4H, m), 3,20 - 4,00
(4H, m), 4,20 - 4,70 (1H, m).

B e i s p i e l 65

Gemäß Beispiel 60 werden 0,5 g N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäureäthylester (Verbindung Nr. 19) und 0,087 g NaOH zu 0,24 g Natrium-N-cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 100) umgesetzt, farbloses Pulver, F. $> 300^\circ\text{C}$ (Zers.).

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3300, 1650, 1610
NMR (D_2O) δ = 0,80 - 2,10 (10H, b.s.), 3,42, 3,62
(2,0, d,d, $J=2,0 \text{ Hz}$), 3,65 (1H, b.s.)

Nach dem Verfahren von Beispiel 60 werden die folgenden Epoxysuccinamidsäureverbindungen hergestellt:

Kalium-N-pentamethylen-2,3-epoxysuccinamat
(Verbindung Nr. 101)

Kalium-N-äthyl-2,3-epoxysuccinamat
(Verbindung Nr. 102)

Natrium-N-tetramethylen-2,3-epoxysuccinamat
(Verbindung Nr. 103)

Natrium-N-phenyl-2,3-epoxysuccinamat
(Verbindung Nr. 104).

2938571

B e i s p i e l 66

2,31 g Kalium-N-phenyl-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 95) werden in 10 ml Wasser gelöst, worauf man die Lösung unter Röhren und Eiskühlung mit 25prozentiger Ameisensäure an- säuert. Das Reaktionsgemisch wird mit Chloroform extrahiert, mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus n-Hexan/Aceton erhält man 1,52 g N-Phenyl-2,3-epoxysuccinamidsäure (Verbindung Nr. 105), farblose Nadeln, F. 124 bis 128°C.

B e i s p i e l 67

Gemäß Beispiel 66 werden aus 0,1 g Kalium-N-1'-carbokalium-oxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamat (Verbindung Nr. 99) 53 mg N-1'-Carboxytetramethylen-2,3-epoxysuccinamidsäure (Verbindung Nr. 106) hergestellt, farblose Nadeln, F. 155 bis 160°C.

Nach dem Verfahren von Beispiel 66 erhält man unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen die folgenden Epoxysuccinamidsäureverbindungen:

N-Cyclohexyl-2,3-epoxysuccinamidsäure

(Verbindung Nr. 107)

N-Cyclopentanmethyl-2,3-epoxysuccinamidsäure

(Verbindung Nr. 108).

030016/0699

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.